UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 201

Travail du Laboratoire de Microbiologie de la Faculté de médecine de Montpellier

DE LA RÉACTION

DE

FIXATION DU COMPLÉMENT

DANS LA TUBERCULOSE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 20 Juillet 1920

PAR

PELLIER (Irénée-Marie-Félicien-Armand)

Né à Vieussan (Hérault), le 4 décembre 1892

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse

GRANEL, professeur, *Président.*
DERRIEN, professeur
GAUSSEL, agrégé. } *Assesseurs*
LISBONNE, agrégé.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1920

DE LA RÉACTION
DE
FIXATION DU COMPLÉMENT
DANS LA TUBERCULOSE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 201

Travail du Laboratoire de Microbiologie de la Faculté de médecine de Montpellier

DE LA RÉACTION

DE

FIXATION DU COMPLÉMENT

DANS LA TUBERCULOSE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 20 Juillet 1920

R. UNIV.
IBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

PELLIER (Irénée-Marie-Félicien-Armand)

Né à Vieussan (Hérault), le 4 décembre 1892

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse

GRANEL, professeur, *Président.*
DERRIEN, professeur.
GAUSSEL, agrégé.
LISBONNE, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE « L'ABEILLE » (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)..... DOYEN.
FORGUE (O. ✲) ..... ASSESSEUR.
IZARD ..... SECRÉTAIRE

Professeurs

Clinique chirurgicale	MM. TEDENAT (O. ✲).
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT (✲).
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (O. ✲).
Clinique ophtalmologique	TRUC (O. ✲).
Physiologie	HEDON (✲).
Histologie	VIALLETON.
Clinique médicale	DUCAMP (✲).
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL (✲).
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES (✲).
Anatomie pathologique	MASSABUAU (⚚).
Chimie biologique et médicale	DERRIEN (⚚).
Microbiologie	N...
Pathologie interne	N...
Clinique médicale	N...
Médecine légale et toxicologie	N...

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, MOURET, VEDEL.
Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Professeur honoraire : M. E. BERTIN-SANS (✲).
Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique gynécologique	MM. DE ROUVILLE, prof. ad.oint.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes. adjoint.
Clinique ann. des mal. syph. et cutanées	VEDEL, profes. adjoint.
Clinique des mal. des voies urinaires	JEANBRAU (O. ✲ ⚚), a. l. (ch. de c.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN ✲ ⚚, a. l. (ch. de c.)
Pathologie externe	RICHE, agrégé (ch. de c.).
Clinique ann. des mal. des vieillards	EUZIÈRE, agrégé (ch. de c.).
Accouchements	P. DELMAS, agrégé (ch. de c).
Matière médicale	CABANNES, agrégé (ch. de c.).
Microbiologie	LISBONNE, agrégé (ch. de c.).
Stomatologie	WATON (✲ ⚚) (D[e]) (ch. de c.).

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. CABANNES.	MM. ETIENNE.
GRYNFELTT (✲).	P. DELMAS.	LISBONNE.
LEENHARDT.	EUZIÈRE.	PECH (✲), ch. d'agrég.
GAUSSEL (✲ ⚚).	J. DELMAS (⚚).	H. VALLOIS ⚚, ch. d'ag.
RICHE.	RIMBAUD (✲).	

Examinateurs de la thèse :

MM. GRANEL, profes., présid[t]; DERRIEN, prof.; GAUSSEL, agrégé ; LISBONNE, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

AVANT-PROPOS

L'émotion aime à se manifester. Qu'il nous soit donc permis de dénoncer en tête de ces pages l'émotion qui a présidé à leur rédaction. Elle est, pour une part, celle de l'homme qui livre à la publicité les résultats de ses premières recherches ; mais elle est, plus encore, l'émotion de celui qui clôt par ces pages ses études médicales. Et si la fin des études doit susciter la joie que donne la conscience d'un but atteint, elle n'est pas sans entraîner aussi le regret de quitter à brève échéance un milieu aimé.

Cette douleur du départ, nous l'avons déjà connue : le cri d'appel de la Patrie nous arracha aux jours à jamais mémorables de 1914 à nos études, à nos maîtres, à nos amis. Et plusieurs années se passèrent où nous n'eûmes pour réconfort que des souvenirs et des espérances. Mais l'angoisse de la séparation avait été peut-être moins profonde que ne fut la joie du retour : les

vicissitudes et les misères passées eurent tôt fait de s'évanouir quand il nous fut donné de retrouver sous la douce caresse du soleil méridional la franche cordialité de nos amis et la bienveillante sollicitude de nos maîtres.

Bienveillante serait peu dire : cette sollicitude a gardé ce caractère d'intimité qui, aux jours d'épreuve, unissait tous les fils de France dans leurs nobles efforts et qui les unissait aux jours de gloire dans la conscience du devoir accompli.

Cette bienveillance, cette cordialité de nos maîtres a été tant de fois mise à contribution, elle a toujours été si complète que nous nous sentons à la fois confus et fier d'en avoir été si souvent l'objet.

C'est dans ces sentiments que nous adressons ici à M. le professeur Granel, qui joignit à ses précieux conseils une sollicitude vraiment paternelle, l'hommage très respectueux et très profond de notre reconnaissance, de notre attachement, de notre piété.

Que M. le professeur Lisbonne, qui nous fit l'honneur de nous ouvrir son laboratoire, de nous confier ces travaux sur la réaction de fixation du complément dans la tuberculose et de nous diriger dans les recherches bactériologiques en nous prodiguant ses encouragements éclairés, trouve ici l'hommage de notre profonde admiration et l'expression de notre bien vive gratitude.

A M. le professeur Gaussel qui, durant tout le cours d'une longue collaboration, nous témoigna la plus grande indulgence et le plus grand dévouement à l'hôpital, nous exprimons aussi nos profonds remerciements.

Nous devons un hommage particulier de respectueuse reconnaissance à M. le professeur Vialleton qui nous

initia d'une façon si pénétrante aux études d'histologie et dont nous avons eu maintes fois l'occasion d'apprécier le grand cœur et le profond esprit.

MM. Derrien, Massabuau et Grynfeltt furent pour nous des maîtres auxquels nous devons beaucoup ; qu'ils nous permettent de les remercier sincèrement.

Enfin le hasard des rencontres de guerre nous mit, voilà déjà plusieurs années, en présence de M. le docteur Techoueyres, de l'Institut Pasteur. Et nous avons béni souvent ce hasard qui nous donna à la fois le chef le plus indulgent et le maître le plus distingué. C'est grâce à lui que nous prîmes un contact direct avec les recherches bactériologiques et que nous en connûmes l'intérêt. C'est sur ses conseils et ses encouragements que nous continuâmes à travailler dans ce sens. Ses droits sont grands à notre gratitude et nous sommes heureux de le remercier ici de ses précieuses indications.

Ce hasard des rencontres de guerre nous fit faire encore la connaissance des docteurs Favier et Déhan qui nous ont prodigué à tout instant leurs conseils paternels et qui n'ont jamais cessé de nous porter le plus grand intérêt : notre plume est impuissante à leur dire toute notre reconnaissance.

Nous avons peine à arrêter là la liste des maîtres et des amis pour lesquels nous avons de l'attachement.

C'est à l'Université de Montpellier tout entière que nous sommes redevable de la plus grande partie de notre bagage intellectuel.

L'enseignement que nous y avons reçu et la bienveillance qui nous y fut de toute part témoignée resteront

gravés dans notre mémoire. Et, à l'heure où s'annonce une séparation qui paraît définitive, l'amertume de notre regret se trouve atténuée par la pensée que cette séparation ne sera pas complète. Deux liens subsisteront qui seront éternels : la reconnaissance et le souvenir.

DE LA RÉACTION
DE
FIXATION DU COMPLÉMENT
DANS LA TUBERCULOSE

INTRODUCTION

Le diagnostic des affections tuberculeuses, quelle qu'en soit la localisation, repose à l'heure actuelle sur l'examen clinique des malades et sur des examens de laboratoire. Dans les formes de début, la clinique oriente le diagnostic vers la nature tuberculeuse de l'affection ; le laboratoire est appelé parfois à le confirmer. Aussi ce diagnostic est-il délicat, entouré de nombreuses difficultés, lorsqu'il appartient à la seule clinique de le poser.

C'est qu'en effet il n'est pas un signe, soit physique, soit fonctionnel, qui appartienne en propre à la tuberculose. Aucune des manifestations pathologiques du bacille de Koch ne présente un caractère pathognomonique.

La scrofule, longtemps distraite de la phtisie par les anciens cliniciens, doit être considérée aujourd'hui comme une forme de tuberculose. Les manifestations de cette scrofulo-tuberculose peuvent être comparables cliniquement à des manifestations de syphilis héréditaire tardive. Le diagnostic différentiel de ces deux affections est, dans certains cas, difficile et délicat :

mieux encore, l'association assez fréquente de la syphilis et de la tuberculose vient parfois aussi compliquer les difficultés du diagnostic.

S'agit-il d'une tuberculose rénale, d'une tuberculose à unique localisation sur le rein, sans complication pulmonaire ? La symptomatologie nous révélera des hématuries, de la pyurie, l'existence d'une tumeur rénale. Mais quel est le symptôme traducteur de la nature tuberculeuse de l'affection ? Le diagnostic restera souvent en suspens, le clinicien pouvant penser à une lithiase urinaire infectée, à une pyélo-néphrite, voire même à un néoplasme rénal.

Sommes-nous enfin en présence d'une tuberculose pulmonaire, les difficultés d'un diagnostic clinique peuvent être insurmontables au début. Les signes physiques localisent la lésion aux sommets des poumons, mais n'en indiquent pas la nature. Ils fournissent certes des éléments de présomption, mais ils n'entraînent pas le diagnostic. La diminution du murmure vésiculaire aux sommets, considérée par Grancher comme le signe d'une germination bacillaire, n'est parfois que l'indice d'une sclérose pulmonaire, d'une tuberculose abortive, ou d'une pleurite adhésive des sommets.

Les signes fonctionnels n'apportent pas plus de détermination diagnostique : la toux, l'expectoration mucopurulente, la dyspnée sont autant de symptômes qui peuvent aussi bien appartenir aux bronchites chroniques ; l'hémoptysie elle-même n'est pas un signe pathognomonique et l'origine de cette hémoptysie est parfois difficile à déterminer. Je me rappelle volontiers l'his-

toire de cette femme qui, présentant des hémoptysies, avait été envoyée dans un sanatorium ; il n'y avait chez elle aucun signe physique de tuberculose pulmonaire ; il s'agissait d'une affection mitrale avec hémoptysies.

Les signes généraux, enfin, comme la fièvre, l'amaigrissement, les troubles dyspeptiques, l'abaissement de la tension sanguine traduisent la diminution de la résistance organique, sans reporter l'origine de cette défaillance à la tuberculose.

La clinique nous apporte donc des éléments qui à eux seuls, dans la majorité des cas, sont insuffisants pour poser avec certitude un diagnostic. Elle est obligée de faire appel à d'autres moyens de diagnostic et c'est le laboratoire qui les lui fournit, par des examens chimiques, cytologiques et bactériologiques, tels que l'albumino-réaction, la détermination de la formule cytologique et la recherche du bacille de Koch.

L'albumino-réaction ne doit plus être à l'heure actuelle considérée comme spécifique ; si elle est franchement positive, constante dans les sécrétions tuberculeuses, elle est également positive dans les congestions œdémateuses du poumon, dans l'œdème pulmonaire aigu.

La détermination de la formule cytologique n'apporte pas plus de garanties ; la constatation d'une lymphocytose n'est point l'indice d'une tuberculose ; elle est également l'apanage de la syphilis. Mieux encore, nous pouvons observer de la polynucléose dans certaines affections tuberculeuses, à allure aiguë : dans quelques méningites tuberculeuses, d'après les observations de Courmont, dans certaines arthrites tuberculeuses, avec

réactions inflammatoires intenses, comme j'ai eu l'occasion de le constater à plusieurs reprises.

L'association constante de la lymphocytose et de la tuberculose est une notion qui nous paraît devoir être rejetée désormais des cadres de la pathologie générale ; l'appel des lymphocytes ou des polynucléaires paraît dépendre plutôt de la virulence des microbes qui envahissent un organisme que de leur structure chimique.

La recherche du bacille de Koch et sa constatation dans les sécrétions provenant de lésions tuberculeuses, soit par l'examen après coloration à la méthode de Ziehl, soit par l'inoculation au cobaye, est le seul examen de laboratoire qui ait une valeur absolue, qui entraîne la certitude.

Le laboratoire nous apporte-t-il d'autres moyens de diagnostic ? La recherche du bacille de Koch et de l'albumino-réaction dans les sécrétions tuberculeuses, l'inoculation au cobaye de ces mêmes produits, l'examen radioscopique des poumons dans l'hypothèse d'une tuberculose pulmonaire semblent avoir épuisé, en matière de diagnostic de la tuberculose, toutes les méthodes vraiment pratiques de laboratoire. Et, tout comme les autres réactions biologiques dont le sérum des tuberculeux est le substratum (précipito-réaction, séro-réaction d'Arloing et Courmont), la réaction de fixation du complément paraissait digne, il y a quelques années encore, du seul intérêt théorique ; elle semblait susceptible, dans l'avenir, de ne retenir l'attention que du batériologue qui aurait voulu par son étude pénétrer plus profondément dans la connaissance du bacille de Koch, sans préoccupation aucune de la clinique.

La réaction de Bordet-Gengou, appliquée à la tuberculose, tend de plus en plus à l'heure actuelle à sortir du domaine spéculatif, de la bactériologie pure, pour s'orienter vers le domaine des applications de cette science à la clinique.

Les premières recherches expérimentales sur la fixation du complément dans la tuberculose furent faites en 1901 par Bordet et Gengou. Les premières applications à la clinique datent de la même année et furent tentées par Widal et Le Sourd.

Ce furent ces premiers essais — particularité intéressante à noter dans les annales de Wassermann — qui amenèrent plus tard Wassermann et Brück, en collaboration avec Neisser, à appliquer la méthode au diagnostic bactériologique de la syphilis.

Mais, alors que la réaction de Bordet-Wassermann recevait une application immédiate, la réaction de fixation dans la tuberculose devait rester cantonnée longtemps encore dans le laboratoire des recherches. Le professeur Bezançon, résumant ses propres recherches, écrivait en 1909 : « La réaction de fixation dans la tuberculose ne donne aucun renseignement au point de vue clinique, tant au point de vue du diagnostic que du pronostic ; ainsi donc, malgré sa spécificité, la réaction de fixation dans la tuberculose ne présente, à notre avis, qu'un intérêt clinique nul. »

Les difficultés de la réaction, les résultats souvent discordants auxquels avaient abouti les auteurs qui se sont préoccupés de la question, étaient inhérents à la préparation d'un antigène tuberculeux et au manque de précision de la technique.

Emulsions bacillaires, extraits bacillaires soit aqueux,

soit peptonés, tuberculines, ont joué tour à tour le rôle d'antigène dans la série des travaux qui ont été faits depuis 1901 jusqu'à nos jours et dont les principaux vont faire l'objet d'une mention.

1° Des principales recherches sur la réaction de fixation dans la tuberculose

Les premiers expérimentateurs s'attachèrent à démontrer l'existence dans le sérum des tuberculeux d'anticorps sensibilisants :

En 1901, Widal et Le Sourd utilisèrent comme antigène des bacilles tuberculeux homogènes d'Arloing et Courmont ; à la même époque, Camus et Pagniez firent les mêmes recherches, mais en prenant comme antigène une tuberculine précipitée.

En 1903, Bordet et Gengou étudièrent l'apparition des anticorps dans l'infection bacillaire expérimentale.

En 1906, Wassermann et Lüdke constatèrent la présence des anticorps tuberculeux chez des sujets soumis au traitement tuberculinique.

C'est en 1908 qu'apparut la première statistique ; elle est de Calmette et Massol qui ont rapporté un pourcentage intéressant : 71,4 p. 100 de résultats positifs.

En 1911, Caufield examinant 104 cas de tuberculose pulmonaire avec, comme antigène, une émulsion bacillaire, obtint 33 p. 100 de cas positifs.

En 1912, R. Letulle, dans sa thèse, rapporte 89,15 p. 100 de réactions positives chez les tuberculeux ; l'absence des anticorps a été observée par lui dans les tuberculoses à la période ultime de la maladie.

La même année, Calmette et Massol, à l'aide de leur

antigène peptoné, obtinrent, sur 131 cas, 92 p. 100 de réactions positives.

En 1913, Küss, Leredde et Rubinstein, expérimentant avec l'antigène de Besredka, trouvèrent 66 p. 100 de résultats positifs dans la tuberculose pulmonaire apyrétique et 85 p. 100 de la tuberculose avérée, la réaction étant négative chez les non tuberculeux.

En 1915, Debains et Jupille, en utilisant l'antigène de Besredka, rapportèrent des résultats particulièrement intéressants :

	Proportions de réactions positives
Tuberculeux pulmonaires (1er et 2e degrés)...	90,3 %
Tuberculeux pulmonaires (2e et 3e degrés)...	81,3 %
Tuberculeux pulmonaires (au début).....	93,4 %
Tuberculoses locales (osseuses, ganglionnaires)	96 %

En 1919, enfin, Boëz et Duhot firent une étude comparée des faits cliniques et de la réaction de fixation dans la tuberculose avec l'antigène de Calmette et Massol ; ils obtinrent les résultats suivants, qui ont été exposés dans la « Presse médicale » du 25 septembre 1919 :

	Proportions de réactions positives
Tuberculeux pulmonaires (1re période).....	77,77 %
Tuberculeux pulmonaires (2e période).....	82,05 %
Tuberculeux pulmonaires (3e période).....	63,63 %
Sujets sains.....	0

Telles sont, par ordre chronologique, les différentes recherches relatives à la fixation du complément dans la tuberculose.

2° Technique de la réaction au sérum chauffé

Toutes ces recherches furent faites suivant un procédé au sérum chauffé, afin d'obtenir la destruction de l'alexine dans le sérum à expérimenter.

La réaction de fixation s'effectuait d'après le mode opératoire suivant, fixé par Calmette et Massol :

	1	2	3	4	Tube témoin	Résultats
	—	—	—	—	—	—
Sérum chauffé à 56°.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	
Antigène titré.....	0,3	0,3	0,3	0,3	»	
Alexine diluée.....	0,4	0,5	0,6	0,7	0,5	
Eau physiologique..	0,7	0,5	0,4	0,3	0,7	

Les doses d'antigène et de sérum sont fixes ; la variable est la quantité d'alexine, dans chacun des tubes.

Et c'est là une modification qu'ont apportée Calmette et Massol à la réaction primitive de Bordet-Gengou, dans laquelle la variable était les quantités d'antigène utilisées.

La fixation de l'alexine, selon Calmette, est à la base même de la réaction ; aussi l'importance de la variation de cet élément est-elle considérée, par lui, comme primordiale.

Le principe de la méthode consiste à mettre des doses constantes d'antigène tuberculeux et de sérum, en présence de quantités croissantes d'alexine. « La réaction est positive, nous dit Calmette, si le volume d'alexine dévié par le mélange sérum-antigène est supérieur à la somme des volumes déviés par le sérum et l'antigène

isolément ; l'intensité de la réaction se mesure au nombre d'unités d'alexine qui ont été fixées. »

La technique de la méthode est la suivante :

Dans un premier temps, les tubes sont laissés une 1/2 heure à la température du laboratoire, puis une heure à l'étuve.

Dans un deuxième temps, on ajoute dans tous les tubes 0 cc. 1 de sensibilisatrice anti-mouton, et 0 cc. 1 de globules rouges de mouton lavés et dilués au 1/20. On remet les tubes à l'étuve pendant une demi-heure ; la lecture des résultats est faite ensuite, à la sortie de l'étuve et après douze heures à la température du laboratoire.

Telle est la technique ; tels sont les résultats dont elle a permis l'acquisition.

Pour l'exécution d'une semblable réaction, le chauffage du sérum à 56° pendant une demi-heure est nécessaire afin d'obtenir la disparition de l'alexine qui y est normalement contenue.

Ce chauffage à 56° détermine probablement des modifications dans la structure moléculaire du sérum, qui doivent avoir un retentissement sur la réaction. Le pouvoir fixateur des sérums syphilitiques est souvent diminué, voire même détruit par le chauffage à 56° ; il est vraisemblable que les anticorps tuberculeux ne sont pas indifférents à l'action de la chaleur.

J'ai pensé à supprimer le chauffage et à adopter, pour la réaction de fixation dans la tuberculose, ce qui avait été fait pour la syphilis, un procédé au sérum non chauffé calqué sur la réaction de Hecht-Bauer.

Rechercher une réaction *basée sur l'utilisation de l'alexine et de l'hémolysine* anti-mouton contenues normalement dans tout sérum humain ; à la lumière de cette réaction, expérimenter sur des sérums normaux et sur des sérums tuberculeux pour fixer la valeur de notre méthode et la comparer aux méthodes basées sur l'inactivation des sérums : tels sont les deux buts que je me suis proposés.

L'antigène : son pouvoir anticomplémentaire et son pouvoir de fixation ; la réaction de fixation : sa technique et sa spécificité ; les résultats obtenus par elle dans quelques formes de tuberculose et plus particulièrement dans la tuberculose pulmonaire : tels sont les points qui vont être successivement passés en revue.

Il est cependant une opération préliminaire dont l'exécution préalable est indispensable si nous désirons obtenir de la réaction de fixation, par un procédé au sérum non chauffé, des résultats précis et satisfaisants et sur laquelle je dois m'arrêter quelques instants : *c'est la détermination de l'index hémolytique du sérum à l'étude.*

CHAPITRE PREMIER

LA DÉTERMINATION DE L'INDEX HÉMOLYTIQUE

Toute réaction de fixation suivant un procédé au sérum non chauffé exige, comme condition nécessaire, la détermination préalable de l'index hémolytique du sérum à expérimenter.

Déterminer l'index hémolytique d'un sérum, c'est rechercher la quantité de globules rouges de mouton lavés et dilués au 1/20 que 0 cc. 1 de ce sérum peut hémolyser en un temps déterminé (en une demi-heure).

Le mode opératoire est le suivant :

	Sérum	Globules rouges au 1/20	Eau physiologiq.	Résumé
1	0,1	0,1	0,6	Noter l'hémolyse et le temps dans le lequel l'hémolyse s'est produite.
2	0,1	0,2	0,5	
3	0,1	0,3	0,4	
4	0,1	0,4	0,3	
5	0,1	0,5	0,2	-

La quantité de sérum employée est donc constante ; seule varie d'une façon progressivement croissante la quantité de globules rouges utilisée.

Les tubes sont mis à l'étuve et on note de temps à autre dans quels tubes l'hémolyse s'est produite et le temps dans lequel elle s'est effectuée. De la quantité de globules rouges hémolysés en une demi-heure par 0 cc. 1 de sérum, nous pouvons déduire la valeur globale de l'hémolysine anti-mouton et de l'alexine contenues dans ce sérum.

J'ai déterminé l'index hémolytique de tous les sérums que j'ai eu à expertiser. Cette détermination a été faite dans deux conditions différentes : le jour même de la récolte du sang et le lendemain après avoir conservé le sérum à la glacière, durant 24 heures.

A. Détermination faite le jour même. — La recherche de l'index hémolytique faite le jour même m'a donné des résultats très divers avec chacun des sérums : quelques sérums n'ont hémolysé que 0 cc. 2 et 0 cc. 3 de globules rouges en une demi-heure ; le plus grand nombre cependant a hémolysé des quantités de globules plus considérables : 0 cc. 6, 0 cc. 7 et 0 cc. 8. Quelques-uns même se sont montrés capables d'opérer l'hémolyse de 1 cc., 1 cc. 1/2, 2 cc. de globules de mouton.

Qu'il me soit permis d'attirer ici l'attention des bactériologues sur le fait suivant : le sérum des tuberculeux, dans la majorité des cas, a montré un pouvoir hémolytique considérable.

B. Détermination faite le lendemain. — La détermination de l'index hémolytique faite le lendemain nous

montre en quelque sorte l'unification de la valeur hémolytique des sérums. Les sérums qui, la veille, avaient hémolysé 0 cc. 3 de globules gardaient le lendemain la même valeur hémolytique; ceux dont le couple hémolytique (alexine et hémolysine anti-mouton) s'était montré la veille capable d'hémolyser 0 cc. 8, 0 cc. 9 et même 1 cc. avaient, en général, perdu le lendemain de leur valeur hémolytique et ne pouvaient plus hémolyser que 0 cc. 3 et 0 cc. 4 de globules de mouton.

Le vieillissement du sérum de 24 heures, tout en le conservant, pendant ce temps, à la glacière, se présente à nous comme un moyen d'obtenir la *standardisation de la valeur hémolytique des sérums.* Cette valeur hémolytique du lendemain est celle dont je conseille l'emploi ; on peut dire que 24 heures après la récolte du sang, qui a été conservé à la température 0°, 0 cc. 1 de sérum hémolyse d'une manière générale de 0 cc. 3 à 0 cc. 5 de globules rouges de mouton.

Dans ces conditions la quantité des éléments, introduits dans la réaction, n'est pas trop élevée ; en outre, cette quantité de globules rouges égale à 0 cc. 4 correspond à un pouvoir hémolytique du sérum suffisamment grand.

0 cc. 1 de sérum hémolysant 0 cc. 3 de globules rouges de mouton en 25' ou 30', tel me paraît être l'index hémolytique optimum.

Je ne crois pas qu'il puisse être adopté une quantité de globules rouges inférieure à 0 cc. 3 ; une réaction de fixation faite avec 0 cc. 1 de globules par exemple, n'aurait que fort peu de valeur et devrait même être considérée comme nulle ; la quantité 0 cc. 1 de globules me paraît correspondre à une quantité d'alexine et d'hémolysine trop faible, si faible que l'alexine, par la seule

présence à côté d'elle de l'antigène tuberculeux, pourra être gênée dans son action sur les globules, en l'absence de la sensibilisatrice tuberculeuse ; et, quoique n'ayant pas été fixée, l'hémolyse ne se produirait pas et la lecture des résultats en serait faussée.

L'index hémolytique déterminé, il reste à réaliser la réaction de fixation suivant le mode que nous allons indiquer.

CHAPITRE II

LA RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT

La réaction de fixation du complément que nous présentons pour le diagnostic des affections tuberculeuses est calquée sur la réaction de Hecht-Bauer, appliquée au diagnostic de la syphilis. Comme pour la réaction de Hecht-Bauer, le sérum qui entre en jeu dans la réaction n'a pas été chauffé, afin que nous puissions utiliser le complément et l'hémolysine anti-mouton qu'il contient.

Dans cette étude de la réaction de fixation du complément dans la tuberculose, nous aurons successivement à passer en revue les éléments de la réaction et sa technique.

1° Les éléments de la réaction de fixation

A. Antigène. — Et d'abord l'antigène. L'antigène qui nous a servi au cours de nos expériences est l'antigène du professeur Besredka, de l'Institut Pasteur. Dans un

compte rendu qu'il fit à l'Académie des sciences en 1913, Besredka nous indique ce qu'est son antigène : il est constitué par des cultures de bacilles de Koch, âgées de trois semaines, sur bouillon au jaune d'œuf.

Les qualités de cet antigène sont les suivantes :

1° En présence d'un sérum normal, il n'est anticomplémentaire qu'à des doses élevées ;

2° En présence d'un sérum tuberculeux, il présente un pouvoir de fixation à des doses minimes.

Pouvoir anticomplémentaire que nous pouvons considérer comme nul ; pouvoir de fixation très élevé : telles sont les deux caractéristiques qui se dégagent de la série des expériences que nous avons faites.

Entrons dans quelques détails et envisageons successivement ce pouvoir anticomplémentaire et ce pouvoir de fixation.

a) Son pouvoir anticomplémentaire. — L'étude du pouvoir anticomplémentaire a été faite sur 16 sérums normaux ; j'ai fait varier progressivement et d'une façon croissante les doses d'antigène : 0 cc. 1, 0 cc. 2, 0 cc. 3, 0 cc. 4, 0 cc. 5 sont les doses utilisées.

L'expérience est disposée de la manière suivante :

	Sérum	Antigène	Globules rouges	Eau physiologique	Résultats
1	0,1	0,1	0,6	0,4	H 17'
2	0,1	0,2	0,6	0,3	H 17'
3	0,1	0,3	0,6	0,2	H 18'
4	0,1	0,4	0,6	0,1	H 20'
5	0,1	0,5	0,6	»	H 22"
Témoin	0,1	»	0,6	0,5	H 17'

Aux doses de 0 cc. 1 et 0 cc. 2 d'antigène, l'hémolyse se produit exactement dans le même temps que dans le tube témoin. Pour les autres doses, 0 cc. 3, 0 cc. 4, 0 cc. 5, il y a des différences de temps égales à 1', 3', 5', Il ne s'agit point là d'une véritable fixation du complément, mais d'un simple retard de l'hémolyse.

En présence d'un sérum dépourvu de sensibilisatrices tuberculeuses, l'antigène n'est donc pas anticomplémentaire aux doses de 0 cc. 1 à 0 cc. 5.

b) *Son pouvoir antigénique.* — Ce pouvoir antigénique a été déterminé à l'aide de deux sérums riches en anticorps tuberculeux, l'un appartenant à un jeune homme de 20 ans, atteint de tuberculose pleuro-péritonéale, l'autre à une jeune fille de 22 ans, présentant une induration des sommets. Comme précédemment, la quantité variable est l'antigène ; des doses progressivement croissantes, à partir de doses infimes, étaient utilisées. Pour obtenir des doses d'antigène très faibles, ce dernier était successivement dilué au 1/5, au 1/10 et au 1/20.

Les résultats fournis par la tuberculose pleuro-péritonéale furent les suivants :

	Sérum	Antigène	Globules rouges	Eau physiologique	Résultats
1	0,1	0,1 au 1/20	0,3	0,3	H 16'
2	0,1	0,1 au 1/10	0,3	0,3	H 16'
3	0,1	0,1 au 1/5	0,3	0,3	H P
4	0,1	0,1	0,3	0,3	0
5	0,1	0,2	0,3	0,2	0
Témoin	0,1	»	0,3	0,4	H' 16'

Dans un premier temps, les tubes sont mis à l'étuve à 37° pendant une heure ; dans un deuxième temps, on

ajoute dans tous les tubes 0cc. 3 de globules de mouton, quantité qui nous est connue par la détermination de l'index hémolytique. Après un séjour à l'étuve de 16 minutes, temps nécessaire à l'hémolyse de 0cc. 3 de globules par 0cc. 1 de sérum, la lecture des résultats est faite : l'antigène de Besredka présente un pouvoir de fixation même dilué au 1/5 ; ce pouvoir de fixation est donc très élevé ; il est même durable, je veux dire que *le contrôle de l'expérience fait 24 heures après confirme les résultats de la veille ;* la fixation de l'alexine avait persisté.

c) *Conclusions.* — Quelles conclusions tirer de cette étude sur le pouvoir anticomplémentaire et sur la valeur antigénique de l'antigène de Besredka ?

Le pouvoir de fixation se manifestant avec une dilution d'antigène au 1/5 ; le pouvoir anticomplémentaire ne se manifestant pas avec 0 cc. 5 d'antigène non dilué, il en résulte pour nous une échelle, assez vaste, de doses antigéniques, parmi lesquelles nous pouvons faire notre choix des quantités d'antigène à adopter pour la réaction de fixation par un procédé au sérum non chauffé.

C'est aux doses de 0 cc. 1, 0cc. 2, 0cc. 3 d'antigène non dilué que nous nous sommes arrêtés, doses que nous avons utilisées dans cette étude sur la réaction simplifiée de fixation du complément dans la tuberculose.

B. Les autres éléments de la réaction. — Avec l'antigène de Besredka, les autres éléments de notre réaction de fixation sont les suivants :

1° Le sérum du sujet, conservé pendant 24 heures à la glacière et dont l'index hémolytique aura été déterminé immédiatement avant la réaction ;

2° L'alexine et l'hémolysine anti-mouton contenues normalement dans le sérum du sujet et dont la valeur

globale nous sera connue par la détermination de l'index hémolytique ;

3° Les globules rouges de mouton lavés et dilués au 1/20.

A l'aide de ces différents éléments, nous allons pouvoir construire maintenant la technique de la réaction de fixation et aborder son étude.

2° La technique de la réaction au sérum non chauffé

Le sérum du malade, sur lequel porte la réaction, aura été recueilli la veille par ponction veineuse, à la seringue stérile : 15 à 20 centimètres cubes de sang sont nécessaires pour obtenir 4 à 5 centimètres cubes de sérum ; le sérum est séparé du caillot par coagulation et décantation, mis ensuite à la glacière pendant 24 heures afin d'obtenir de ce sérum un pouvoir hémolytique tel que 0 cc. 1 hémolyse de 0 cc. 3 à 0 cc. 4 de globules rouges de mouton en une demi-heure.

L'index hémolytique est donc déterminé au préalable, soit 0 cc. 3 de globules, la valeur de cet index.

Nous disposons la réaction de la façon suivante :

	Sérum	Antigène	Globules	Eau physiol.	Résultats le jour même	Résultats le lendemain
1	0,1	0,1	0,3	0,3	0	0
2	0,1	0,2	0,3	0,2	0	0
3	0,1	0,3	0,3	0,1	0	0
Témoin	0,1	»	0,3	0,4	H' 15	H

La réaction s'opère en deux temps :

Dans un premier temps, l'antigène tuberculeux est mis

en présence du sérum à expertiser à l'étuve à 37°, durant une heure ;

Dans un second temps, on ajoute les 0 cc. 3 de globules de mouton, dans tous les tubes.

Les tubes seront laissés à l'étuve, dans le second temps, jusqu'à la production de l'hémolyse complète dans le tube témoin qui, ne contenant pas d'antigène, doit toujours présenter l'hémolyse. Cette durée du second temps, nous la connaissions d'ailleurs déjà et c'est la détermination de l'index hémolytique qui nous l'avait apprise.

Il reste maintenant à interpréter la réaction et à faire la lecture des résultats : Supposons que l'hémolyse soit nulle dans les tubes 1, 2 et 3, *la réaction sera dite fortement positive ;* si cette absence d'hémolyse ne se manifeste que dans les tubes 2 et 3, *la réaction sera positive ;* enfin si le tube 3 seulement ne présente pas d'hémolyse, *la réaction sera dite légèrement positive*.

De là trois degrés dans l'appréciation de nos résultats qui seront, d'ailleurs, contrôlés le lendemain. Et tandis que dans la réaction de fixation, par un procédé au sérum chauffé, la fixation de l'alexine ne persiste que quelques heures, avec la méthode au sérum non chauffé, les résultats du lendemain, dans la totalité des cas, étaient ceux de la veille.

Qu'il me soit permis de présenter, à titre d'illustration, trois de ces réactions faites sur des tuberculeux pulmonaires, appartenant aux trois périodes classiques de la maladie : induration, ramollissement et caverne.

	Sérum	Antigène	Globules	Eau physiologique	Résultats
Cr... Eugène. — *Induration du sommet droit.*					
1'	0,1	0,1	0,3	0,3	0
2	0,1	0,2	0,3	0,2	0
3	0,1	0,3	0,3	0,1	0
4	0,1	»	0,3	0,4	H 30'
Ca... Louis. — *Ramollissement.*					
1	0.1	0,1	0,3	0,3	H
2	0,1	0,2	0,3	0,2	0
3	0,1	0,3	0,3	0,1	0
4	0,1	»	0,3	0,4	H 22'
As... Joséphine. — *Tuberculose cavitaire.*					
1	0,1	0,1	0,3	0,3	H
2	0,1	0,2	0,3	0,2	H
3	0,1	0,3	0,3	0,1	0
4	0,1	»	0,3	0,4	H 26'

Dans les deux premiers cas, période d'induration et de ramollissement, les réactions furent *fortement positive* et *positive :* dans le troisième cas, à la période cavitaire, la réaction fut *légèrement positive.*

Nos expériences ont porté sur 93 malades atteints de tuberculoses diverses : tuberculose pulmonaire, osseuse, articulaire, ganglionnaire et viscérale. Les résultats que nous avons obtenus pour chacune de ces affections tuberculeuses sont dignes de retenir l'attention des cliniciens ; leur exposé va faire l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE III

LES RÉSULTATS DE LA RÉACTION DE FIXATION DANS QUELQUES FORMES DE LA TUBERCULOSE

Les résultats que nous avons obtenus *à l'aide de notre réaction au sérum non chauffé* seront groupés d'après la localisation des lésions tuberculeuses dans l'organisme : localisation pulmonaire, osseuse, articulaire. Nous examinerons enfin quelques résultats dans d'autres formes de la tuberculose, dont le nombre peu élevé ne nous permet point une analyse détaillée.

1° La réaction dans la tuberculose pulmonaire

Les tuberculeux pulmonaires sur lesquels ont porté nos réactions, qui sont au nombre de 53 et dont la majorité est en traitement au sanatorium Bon-Accueil, appartiennent indistinctement à tous les stades et à toutes les formes de la tuberculose pulmonaire. La classification des résultats sera calquée sur l'évolution

anatomo-clinique des lésions ; nos malades seront répartis en trois groupes, suivant les trois périodes classiques de la maladie : période d'induration, période de ramollissement, période cavitaire.

Une grande distinction cependant s'imposera tout d'abord : *elle sera basée sur le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.*

Parmi ces tuberculeux pulmonaires, en effet, la majorité était diagnostiquée soit cliniquement, soit bactériologiquement : *cliniquement*, par la constatation d'un faisceau symptomatique qui permettait de localiser aux sommets les lésions et d'inférer la nature de ces lésions ; *bactériologiquement*, par la constatation du bacille de Koch dans l'expectoration des malades.

A côté de ces cas cliniques nets, il s'est trouvé un certain nombre de cas douteux : il s'agit d'un petit noyau de malades chez lesquels la recherche du bacille de Koch fut toujours négative, même après homogénéisation, et chez lesquels encore l'examen clinique des sommets ne révélait que quelques signes discrets de condensation pulmonaire permettant seulement de soupçonner l'existence d'une bacillose pulmonaire.

	Cas examinés	Positifs	Positifs légers	Négatifs
I. *Cas diagnostiqués, soit cliniquement, soit bactériologiquement.*				
1° Tuberculose fibro-caséeuse :				
A. Induration.....	17	14	3	0
B. Ramollissement.....	19	16	2	1
C. Caverne.....	9	3	5	1
2° Tuberculose fibreuse.....	5	2	3	0
II. *Cas douteux*.....	3	2	»	1

Soit un total de 53 examens.

Comparons nos résultats avec ceux qu'ont obtenus Debains et Jupille en 1915, Boëz et Duhot en 1919. Ces auteurs se sont servis également de l'antigène de Besredka, mais en adoptant la méthode au sérum chauffé :

	Résultats de Boëz et Duhot			Résultats de Debains et Jupille			Résultats personnels		
	Total	Posit.	Négat.	Total	Posit.	Négat.	Total	Posit.	Négat.
I Tuberculose pulmonaire (1re et 2e période.)	31	24	7	100	90	10	44	42	2
II Tuberculose pulmonaire (2e période)	5	2	3	100	81	19	9	8	1

Les résultats sont manifestes ; avec le même antigène, mais à la condition d'opérer suivant un procédé au sérum non chauffé, la réaction paraît présenter *une plus grande sensibilité* qu'avec le procédé au sérum chauffé.

Sur 44 cas examinés et appartenant aux périodes d'induration et de ramollissement, deux cas négatifs ; parmi ces deux cas, encore, y-a-t-il un cas douteux, un malade ne présentant au sommet droit que des signes cliniques de bronchite et chez lequel la recherche du bacille de Koch a toujours été négative même après homogénéisation.

Mais les résultats sont encore plus intéressants, lorsqu'il s'agit de tuberculose cavitaire : sur 9 cas examinés, 8 résultats positifs dont 5 légèrement. Avec la réaction au sérum chauffé, le nombre des cas positifs aurait été moindre, à en juger par les résultats de Boëz et Duhot ; ce n'est donc pas à la *disparition des anti-*

corps tuberculeux, conclusion à laquelle nous aurait amenés la réaction au sérum chauffé, mais *à la simple diminution de ces anticorps* qu'il faut conclure, puisqu'il s'agit, non de cas négatifs, mais de cas légèrement positifs.

Il y a donc une diminution des sensibilisatrices tuberculeuses au cours de l'évolution de la maladie depuis le stade d'induration jusqu'au stade cavitaire. Cette remarque mérite de retenir quelques instants notre attention.

Indiquons les résultats obtenus dans les formes de début de la tuberculose pulmonaire, moment critique du diagnostic. Nous avons examiné huit malades : ces malades présentaient bien aux sommets des signes cliniques de lésions tuberculeuses, mais leur expectoration n'était pas bacillifère ; c'était le stade de la tuberculose fermée. Le résultat de ces huit examens se répartit de la façon suivante :

Positifs forts	6
Positifs légers	2
Négatifs	2

La conclusion s'impose : la réaction est fortement positive au début de la maladie, alors que la recherche du bacille de Koch dans les crachats est négative.

2° La réaction dans la tuberculose osseuse

Dans la tuberculose osseuse, les résultats sont encore plus constants que dans la tuberculose pulmonaire. Classons ces résultats d'après la forme anatomo-pathologique des lésions tuberculeuses :

	Cas examinés	Positifs forts	Négatifs
1° Mal de Pott	14	14	0
2° Ostéite	4	3	1

Chez tous ces malades, la réaction a donc été fortement positive ; leur histoire clinique que j'ai pu connaître m'a permis de constater que leurs lésions parfaitement localisées n'avaient aucun retentissement sur l'organisme, qu'il y avait même amélioration de ces lésions et conservation d'un état général excellent.

3° La réaction dans la tuberculose articulaire

Les résultats sont ici moins nets que dans les deux formes précédentes de tuberculose :

	Cas examinés	Positifs	Positifs légers	Négatifs
1° Coxalgie....	5	0	3	2
2° Arthrite	4	0	3	1

4° La réaction dans d'autres formes de tuberculose

J'ai exécuté aussi la réaction chez des malades atteints de tuberculose ganglionnaire et viscérale, et porteurs d'abcès froids ou de tumeurs blanches. Les résultats sont les suivants :

	Cas examinés	Positifs	Positifs légers	Négatifs
1° Tuberculose ganglionnaire.	4	3	1	0
2° Tuberculose viscérale. . . .	2	0	2	0
3° Abcès froids.	5	5	0	0
4° Tumeurs blanches	2	2	0	0

Qu'il s'agisse de tuberculose pulmonaire, osseuse, ganglionnaire, viscérale, la constance des résultats est manifeste : *la présence, dans le sérum des tuberculeux, de sensibilisatrices est un fait constant*, dans toutes les formes de la tuberculose, surtout dans les formes de début. La proportion pour 100 de réactions positives que nous avons obtenues dans la tuberculose pulmonaire et la tuberculose osseuse est très élevée :

	Proportions de réactions positives
Tuberculose pulmonaire (1re et 2e période) . .	95 %
— — (3e période)	88,88 %
— osseuse	91,11 %

De la constance de la réaction de fixation dans la tuberculose se dégage pour elle une valeur clinique qui la rend susceptible de devenir un précieux auxiliaire de diagnostic. C'est de cette valeur clinique de la réaction dont nous allons maintenant faire l'étude.

CHAPITRE IV

LA VALEUR CLINIQUE DE LA RÉACTION DE FIXATION DANS LA TUBERCULOSE

La valeur clinique de la réaction de fixation peut être envisagée à un double point de vue : *diagnostique* et *pronostique*. Envisageons tour à tour ces deux valeurs.

1° La valeur diagnostique

La fixation de l'alexine, opérée dans le premier temps par le système sérum-antigène, et rendue évidente dans le second temps par l'absence d'hémolyse des globules de mouton, nous indique la présence dans le sérum du malade d'anticorps tuberculeux.

De cette existence des sensibilisatrices peut-on déduire la nature de l'affection du malade ? En un mot, quelle est la valeur diagnostique de notre réaction ?

Cette valeur diagnostique se tire aisément de l'examen

des statistiques précédentes; elle dépend d'un certain nombre de facteurs :

Elle est tout d'abord directement proportionnelle au nombre des réactions positives chez les sujets atteints d'affections tuberculeuses; elle est ensuite inversement proportionnelle au nombre de cas négatifs observés chez les sujets sains ou atteints d'affections non tuberculeuses.

Les résultats par nous obtenus mettent en un relief éclatant la valeur diagnostique de la réaction de fixation dans toutes les formes de la tuberculose et à tous les stades de la tuberculose pulmonaire.

Mais laissons parler deux faits, deux véritables surprises que j'ai eues au cours des dernières expériences:

Une réaction de fixation m'était tout récemment demandée au sujet d'un malade du sanatorium Bon-Accueil de Montpellier : il était question d'un homme de 46 ans, qui ne présentait au sommet droit que des signes très discrets de sclérose pulmonaire. La recherche du bacille de Koch, même après homogénéisation, fut négative à plusieurs reprises. La réaction de fixation était *légèrement positive*. Je pensais à une tuberculose antérieure du sujet, à l'heure actuelle éteinte, et j'interrogeai le malade afin de trouver dans ses antécédents quelques renseignements.

Par l'interrogatoire, j'apprenais qu'il avait été réformé en janvier 1920 pour tuberculose pulmonaire, après constatation de bacilles de Koch dans ses crachats.

Un autre jour, il entre au même sanatorium un jeune homme de 22 ans, atteint d'affections cardio-pulmonaires. L'auscultation décelait au poumon droit, sur une zone assez étendue, de nombreux *râles sous-crépitants;* à l'examen du cœur, on notait encore un souffle au 2e temps

et l'examen radioscopique révélait une ectasie de l'aorte. C'étaient les premiers jours de nos expériences sur la réaction de fixation dans la tuberculose. Appliquée chez lui, cette réaction fut *très fortement positive ;* mais la recherche du bacille de Koch dans les produits d'expectoration, tentée à plusieurs reprises et avec homogénéisation, *restait toujours négative.*

L'hypothèse d'une tuberculose pulmonaire était abandonnée et c'est vers une mycose de l'appareil respiratoire que le diagnostic était orienté.

Entre temps, le traitement ioduré était institué et, fait curieux, son administration paraissait avoir de très heureux résultats sur l'évolution de son affection pulmonaire. Restait à démontrer *bactériologiquement* l'existence de la mycose.

Je ne fus pas peu surpris, ces jours derniers, lorsque je constatai, dans les préparations, colorées suivant la méthode de Ziehl, des bacilles qui n'étaient autres que le bacille de Koch. La mycose avait vécu et c'est bien en présence d'une tuberculose pulmonaire que nous nous trouvions.

La valeur diagnostique de la réaction de fixation dans la tuberculose se tire encore de sa *spécificité.* Cette réaction nous est apparue *spécifique.* Elle doit être jugée spécifique, en effet, si en présence d'un antigène quelconque, à l'exception des antigènes tuberculeux (émulsions ou extraits bacillaires ; tuberculines) les anticorps tuberculeux ne permettent point la fixation de l'alexine. Parmi les sérums examinés précédemment, j'ai pratiqué sur 17 d'entre eux la réaction de Bordet-Wassermann avec l'antigène syphilitique de l'Institut Pasteur : 16 résultats négatifs ; un seul cas positif, et encore dans ce

cas s'agissait-il de spécificité ; la réaction nous permit de poser le diagnostic de syphilis. Nous pouvons donc dire : autant de cas examinés, autant de cas négatifs.

La forte proportion des réactions positives chez les tuberculeux, sa spécificité, accordent à la réaction une valeur diagnostique importante, valeur diagnostique d'autant plus intéressante que cette réaction est fortement positive aux premiers stades de la maladie et qu'à ce moment, s'il s'agit de tuberculose pulmonaire, l'expectoration est nulle ou peu abondante et ne renferme pas de bacilles de Koch dans les deux tiers des cas.

Mais quel est le degré de cette valeur diagnostique ? Devons-nous lui accorder un caractère pathognomonique ?

Non ; elle a, comme toutes les réactions sériques, *la valeur d'un symptôme*. Mais alors elle ne présente pas plus d'intérêt, au point de vue diagnostic, que la réaction de Bordet-Wassermann ? La réaction de fixation dans la tuberculose est plus indicatrice que cette dernière. La réaction de Wassermann peut être, en effet, réalisée à l'aide d'autres antigènes que l'antigène préparé avec le foie d'un hérédo-syphilitique, la condition de l'antigène syphilique, d'après les recherches de ces derniers mois, étant de contenir *de la cholestérine*, tandis que la réaction de fixation dans la tuberculose exige, pour son exécution, l'emploi *d'antigènes spécifiques*.

Puisqu'elle est un symptôme, extrêmement précieux il est vrai, la réaction de fixation ne doit pas être le seul élément de diagnostic ; d'ailleurs, à elle seule, elle ne suffirait pas ; elle ne permet pas la localisation de la lésion tuberculeuse dans l'organisme, à l'encontre de la

méthode de Marmorek, qui n'est autre que la réaction de Debré et Paraf, appliquée au diagnostic d'exsudats dont la nature est soupçonnée tuberculeuse.

Elle ne nous dispense pas de l'examen clinique ; cet examen clinique précisera la localisation de l'affection, orientera le diagnostic de nature ; la réaction de fixation viendra le préciser.

Et en présence par exemple d'un malade qui tousse, qui crache, qui a fait des hémoptysies, chez lequel l'auscultation nous révèle une localisation au sommet, nous n'hésiterons pas à exécuter une réaction de fixation ; elle pourra nous rendre les plus grands services.

Il me reste encore à dire quelques mots de sa valeur diagnostique *comparée à la valeur des autres méthodes biologiques*, appliquées à la tuberculose.

J'ai déjà dit dans quelle estime nous devions tenir l'albumino-réaction et la détermination de la formule cytologique.

Je ne parlerai que pour mémoire de la *tuberculino-réaction* qui, à cause des phénomènes inflammatoires qu'elle provoque au niveau des lésions, de l'aggravation des phénomènes généraux et de l'extension des processus locaux, à la suite d'injection sous-cutanée de tuberculine, n'est plus utilisée de nos jours qu'en médecine vétérinaire.

La cùti-réaction de Von Pirquet est une méthode trop sensible de diagnostic ; elle n'indique pas nécessairement une tuberculose en activité ; elle peut être, en outre, positive chez des malades cliniquement non tuberculeux.

Quant à la séro-agglutination d'Arloing et Courmont, elle peut être tout aussi bien positive dans des cas de

tuberculoses anciennes, cicatrisées, dans des septicémies telles que la staphylococcie, dans la pneumonie et dans la dothiénenterie.

Ces réactions biologiques sont donc trop sensibles ou manquent *de spécificité*. De toutes les réactions biologiques que l'on peut imaginer pour dépister une tuberculose, la réaction de fixation du complément est *la plus spécifique ;* elle présente en outre sur les autres l'avantage de contenir des éléments de pronostic.

2° La valeur pronostique

La valeur pronostique de la réaction est intimement liée à *la question des anticorps tuberculeux*. Les modifications quantitatives que subissent ces anticorps au cours de la maladie, modifications dont nous pouvons apprécier la valeur *soit d'après le nombre d'unités d'alexine fixées*, si nous employons la méthode de Calmette et Massol, *soit d'après l'intensité de la réaction*, si nous adoptons notre technique au sérum non chauffé, nous montrent qu'au fur et à mesure de l'évolution de la maladie vers la période de cachexie cavitaire, les anticorps diminuent au point de disparaître un jour des humeurs des tuberculeux, disparition annonçant l'issue fatale, à brève échéance, du malade.

Par contre, au début de la maladie, ils paraissent exister en forte proportion.

A quel moment de l'infection bacillaire d'un sujet apparaissent-ils ? Le moment de leur apparition a été déterminé expérimentalement par Besredka et Manoukhine. A des cobayes de 350 à 500 grammes, ces auteurs ont fait des injections de 1/100 de milligramme de bacilles

tuberculeux sous la peau. Chaque jour, dès le lendemain de l'inoculation, il était sacrifié un cobaye pour examiner le sérum au point de vue de la fixation de l'alexine et pour noter l'état des organes.

Le 1er jour, la réaction était négative ; les 2e et 3e jours, la réaction était partiellement positive ; le 4e jour, la fixation de l'alexine était très nette.

Les anticorps tuberculeux existent donc dès le 4e jour de l'infection.

Ces anticorps tuberculeux sont-ils des *anticorps lytiques, décoagulants*, selon l'expression de Nicolle ?

La réaction de fixation est-elle *une réaction d'immunité*, une réaction de défense de l'organisme contre le bacille de Koch et ses produits toxiques ? Est-elle une *simple réaction d'infection*, un témoin de l'envahissement d'un organisme par le bacille de Koch ?

Les opinions les plus divergentes règnent à ce sujet.

Les expériences de Calmette ont montré que les anticorps tuberculeux ne sont pas capables de neutraliser la tuberculine. « Le contact prolongé du sérum avec la tuberculine, dit Calmette, entraîne simplement une précipitation de celle-ci et, si l'on effectue les cuti-réactions avec le précipité débarrassé du sérum par centrifugation, ce précipité donne la cuti ou l'ophtalmo-réaction aussi bien que la tuberculine initiale. La tuberculine n'est donc pas modifiée dans sa nature, ni dans ses effets. » L'opinion de Calmette est encore fondée sur l'*absence de parallélisme* entre la présence des anticorps dans le sérum des tuberculeux et leur aptitude à réagir à la tuberculine.

Les anticorps tuberculeux, selon Calmette, seraient

plutôt les *témoins des réactions cellulaires* contre les produits toxiques sécrétés par le bacille de Koch.

Je crois qu'il pourrait être apporté à la question de précieuses indications par la recherche des anticorps chez le même malade aux différentes périodes de sa maladie et en tenant compte de l'évolution de cette maladie ; par la recherche des anticorps dans les deux grandes formes évolutives de la tuberculose : dans les tuberculoses à allure aiguë, avec fièvre, poussées congestives, tendances aux hémoptysies et marche rapide vers la caséification et la cachexie, et dans les tuberculoses à allure torpide, apyrétique et évoluant soit vers la caséification, mais d'une manière très lente, soit vers la sclérose des lésions, la calcification des tubercules, en un mot vers la guérison.

Et ces réflexions m'amènent à concevoir une autre classification des résultats obtenus dans la tuberculose pulmonaire, non plus suivant l'évolution anatomique des lésions, mais d'après l'*évolution clinique de la tuberculose*.

	Cas examinés	Positifs	Positifs légers	Négatifs
I. Tuberculose à évolution fébrile.	9	2	6	1
II. Tuberculose à évolution lente, apyrétique.....	44	34	8	2

La lecture de ce tableau est suggestive : le nombre des réactions positives et fortement positives est proportionnellement plus grand dans les tuberculoses pulmonaires à évolution lente, torpide que dans les tuberculoses à évolution fébrile, avec cachexie rapide.

Pareille observation est à faire dans la tuberculose

osseuse et ces malades chez lesquels les réactions ont été fortement positives ne sont-ils pas des sujets dont l'état général est excellent ?

Ces quelques remarques apportent-elles des éléments de jugement sur *la fonction des anticorps dans la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse ?*

Anticorps, qui apparaissent rapidement après le moment de l'infection tuberculeuse ; anticorps, qui existent en grande quantité chez des malades qui supportent bien l'infection bacillaire, à en juger par la lenteur de la maladie et par l'évolution parfois vers la sclérose et la guérison ; anticorps, qui disparaissent au moment de la cachexie cavitaire, à l'heure où l'organisme est incapable de lutter contre la marche foudroyante de la maladie ; anticorps, qui disparaissent enfin dans les tuberculoses éteintes, cicatrisées : ne sont-ce point là *des caractères d'agents de défense ?*

Notre méthode au sérum non chauffé ne nous permet point de juger exactement si la réaction de fixation est une réaction d'immunité ou une réaction d'infection ; sa valeur pronostique est de peu d'importance ; elle est par contre digne du plus grand intérêt, quand on lui demande un renseignement de diagnostic.

CONCLUSIONS

Les conclusions se dégagent clairement de la série des expériences réalisées et de l'exposé qui vient d'en être fait :

I. — L'existence de la sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux *est un fait constant*, dans toutes les formes et à tous les stades de la tuberculose, surtout à la période de début de l'infection tuberculeuse.

II. — L'antigène de Besredka, qui nous a servi à démontrer l'existence de cette sensibilisatrice, *fixe très fortement* l'alexine des sérums des tuberculeux.

III. — *La supériorité de la réaction au sérum non chauffé*, sur la méthode au sérum chauffé, à cause de sa plus grande sensibilité, est manifeste, lorsqu'on demande à notre réaction un renseignement diagnostique.

IV. — Une réaction de fixation négative indique *soit l'absence d'une lésion tuberculeuse*, *soit l'arrêt d'une lésion antérieure*, encore que dans ce cas la réaction ne

soit pas franchement négative, mais plutôt légèrement positive.

V. — Une réaction de fixation positive permet d'affirmer l'existence de lésions tuberculeuses en évolution ; fortement positive, elle indique dans la plupart des cas une tuberculose à son début ; légèrement positive, elle est plutôt le témoin de la tuberculose cavitaire.

De ces conclusions se dégagent à leur tour *les indications de la réaction de fixation :* la réaction de fixation est formellement indiquée dans les formes de prétuberculose, dans les tuberculoses pulmonaires à leur début où elle présente une constance remarquable et un caractère positif extrêmement net et alors que les signes cliniques sont encore muets ou douteux, que la recherche du bacille de Koch dans les produits d'expectoration est négative et que seuls les symptômes fonctionnels attirent l'attention du médecin vers l'hypothèse d'une tuberculose pulmonaire ;

Indiquée aussi dans les tuberculoses osseuses à leur début, où les lésions sont encore à leur phase initiale d'ostéite et ne se manifestent cliniquement que par des douleurs et des contractures musculaires ;

Indiquée enfin dans les cas où le clinicien est en présence d'un diagnostic différentiel entre certaines affections à allure clinique comparable et pouvant être soit de nature tuberculeuse, soit de nature syphilitique.

Ces indications ne résument pas à elles seules tous les cas où nous devons faire appel à la réaction de fixation ; on peut dire que le clinicien pourra la demander au laboratoire, toutes les fois que l'examen clinique des mala-

des orientera son diagnostic vers la nature tuberculeuse de l'affection.

Mais la clinique médicale et la clinique chirurgicale ne doivent pas être les seules à bénéficier de la réaction de fixation ; et s'il m'est permis de sortir, en terminant, du cadre de mon sujet, on peut affirmer que l'hygiène, à son tour, peut trouver en elle un précieux auxiliaire, dans le diagnostic de la tuberculose chez les vaches laitières, obtenant ainsi l'indication de mesures prophylactiques.

Par la précocité de son apparition, par sa spécificité, par sa constance, par la simplicité de son exécution, la réaction de fixation du complément dans la tuberculose est appelée désormais, à brève échéance, à entrer dans le domaine des applications courantes du laboratoire aux sciences médicales.

BIBLIOGRAPHIE

Altmann et Schultz. — De l'emploi des extraits microbiens obtenus par l'antiformine pour servir d'antigène lors de la fixation du complément (Zeitsch. für Immun..., juillet 1909).

Bass (Mlle Alexandra). — De la déviation du complément dans la tuberculose par la méthode de Marmorek (Thèse Montpellier, 1911).

Besredka. — Présence d'une substance spécifique dans le sérum des animaux tuberculeux (Bulletin Institut Pasteur, année 1903).

— Séro-diagnostic de la tuberculose (Bulletin Institut Pasteur, année 1903).

— Etude sur le bacille tuberculeux (Comptes rendus de l'Académie des sciences, année 1913).

Bezançon et Serbonnes. — Recherches sur les anticorps tuberculeux (Comptes rendus Société de biologie, 20 novembre 1909).

— Etude sur les anticorps tuberculeux. Premier mémoire : Réaction de fixation. Deuxième mémoire : Précipitation et agglutination.

Bordet et Gengou. — Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens (Annales Institut Pasteur, 1901).

Calmette et Massol. — Sur les conditions d'obtention de réaction et de déviation de l'alexine avec les antigènes et les anticorps tuberculeux (Comptes rendus Société de biologie, année 1909).

— Les anticorps tuberculeux et leur rôle dans la défense de l'organisme (Bulletin Institut Pasteur, 30 janvier, 15 et 29 février 1916).

— L'infection bacillaire (Masson, 1920).

Camus et Pagniez. — Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux (Comptes rendus Société de biologie, année 1901).

Christian et Stephanie Rosenblatt. — Untersuchungen ueber Tuberkulose Antikoerper und Immuntät (Münch. med. Woch., 29 septembre 1908).

Debains et Jupille. — Sur le séro-diagnostic de la tuberculose (Annales Institut Pasteur, année 1915).

Duhot et Boëz. — Réaction de fixation dans la tuberculose avec les antigènes de Besredka et de Calmette et Massol (Presse médicale, 25 septembre 1919).

Foix (Ch.). — Méthode simplifiée de réaction de fixation (Société de Biologie, juillet 1909).

Jacobson. — Sur le diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément (Méthode de Marmorek).

Kurt Meyer. — Ueber die Werwendbarkeit der Komplementlindungs methode zur diagnose tuberkulose Exsudate (Deustch. mediz. Woch., 1908, p. 868).

Laub et Novosny. — Ueber Komplementbindende Substanzen bei Tuberculose (Wien. klin. Woch., 5 août 1909).

Le Sourd. — Thèse de Paris, 1902.

Marmorek. — Sur la déviation du complément dans la tuberculose (1° Presse médicale, n° 2, 1909. — 2° Communication à l'Académie de médecine, novembre 1909).

Nicolle. — Conception générale des anticorps (Annales Institut Pasteur, 1908, et librairie Masson, 1920).

Sigismund Kohn. — Ueber Komplementbindende Tuberkulose (Berlin. klin. Woch., juillet 1908).

Simon et Hans. — Recherche des anticorps tuberculeux dans le sérum humain par la méthode de déviation du complément (Comptes rendus Société de biologie, mars 1909).

Slatinéano et Danielopol. — Sérum antituberculeux et fixation du complément (Comptes rendus Société de biologie, 16 avril 1908).

Widal et Le Sourd. — La sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux (Bulletin de la Société des hôpitaux, 5 juillet 1901).

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 13 juillet 1920.
Le Recteur,
Jules COULET.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 13 juillet 1920.
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!